Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

BEDEUTUNG QUANTITATIVER BESTIMMUNG DER AKUTPHASEN-PROTEINE HAPTOGLOBIN (Hp) UND C-REAKTIVES-PROTEIN (CRP) IN DER DIAGNOSTIK NEPHROLOGISCHER ERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Egbert Braun

aus Beckstein

Würzburg, den 3. Juli 1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

BEDEUTUNG QUANTITATIVER BESTIMMUNG DER AKUTPHASEN-PROTEINE HAPTOGLOBIN (Hp) UND C-REAKTIVES-PROTEIN (CRP) IN DER DIAGNOSTIK NEPHROLOGISCHER ERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Egbert Braun

aus Beckstein

Würzburg, den 3. Juli 1980

Referent:	Privatdozent Dr. med. J. Kult
Korreferent:	Professor Dr. med. H.A. Kühn
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

Besonderen Dank schulde ich Herrn Privatdozent Dr. med. J. Kult für die Überlassung des Themas, seine stete unermüdliche Hilfe in sachlichen Fragen und seine Bemühungen um den Fortgang der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. A. Kühn, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die großzügige Überlassung des Arbeitsplatzes.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0	Einleitung	1
2.0	Patienten und Methoden	5
2.1	Patienten	5
2.1.1	Normalpersonen	5
2.1.2	Patienten mit nephrotischem Syndrom	5
2.1.3	Patienten mit chronisch obstruktiver Pyelonephritis	6
2.1.4	Patienten mit akutem Schub einer chronisch obstruktiven Pyelonephritis	6
2.1.5	Patienten mit Infektionen im ableitenden Urogenitaltrakt	6
2.1.6	Patienten mit akuter Glomerulonephritis	7
2.1.7	Patienten mit chronischer Glomerulonephritis	7
2.1.8	Patienten mit akutem Schub einer chronischen Glomerulonephritis	7
2.1.9	Patienten mit akuter Niereninsuffizienz	8
2.1.9.1	Patienten mit akuter Niereninsuffizienz und Hämolyse	8
2.1.9.2	Patienten mit akuter Niereninsuffizienz, aber ohne Hämolyse	8
2.2	Methoden	9
2.2.1	Einfache radiale Immundiffusion (sog. MANCINI-Technik)	9
2.2.2	Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS	11
2.2.3	Elektroimmundiffusion nach LAURELL (sog. Raketen-Technik)	13
2.2.4	Selektivitätsbeurteilung einer Proteinurie	14
2.2.5	Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	17

Seite

2.3	Statistik	18
2.4	Verwendete Reagentien	20
3.0	Ergebnisse	21
4.0	Diskussion	25
5.0	Zusammenfassung	29
6.0	Tabellen und Abbildungen	31
7.0	Literaturverzeichnis	42

1.0 EINLEITUNG

Der Begriff "Akut-Phasen-Proteine" ist generell für eine Gruppe von Plasmaproteinen reserviert, deren Konzentration sich im Rahmen der akuten Phase entzündlicher Prozesse erhöht (1).

Nach De LANKER (2) erfolgt der Stimulus zur erhöhten Synthese nicht nur durch Gegebenheiten der Infektion (wie Toxine, Bakterien) oder Eigenschaften des aktivierten Komplementsystems, sondern es spielt mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine "Stress-Stimulation" über das Zentralnervensystem eine Rolle (Streßinduktion des Hypothalamus- Freisetzung von Releasinghormonen - Induktion des Hypophysenvorderlappens - vermehrte ACTH-Ausschüttung - Stimulierung des Nebennierenmarks - Steigerung der Ausschüttung von Cortisol und Transcortin - Synthesesteigerung der Akutphasenproteine in der entsprechenden Leberzelle).

Zu dieser Gruppe der Akutphasenproteine gehören das $alpha_1$-Antitrypsin, $alpha_1$-Orosomucoid, $alpha_2$-Coeruloplasmin, C1-Esterase-Inhibitor, $alpha_2$-Makroglobulin, $alpha_2$-Haptoglobin und das Fibrinogen. Die genannten Proteine sind auch außerhalb von Akut-Phasen-Reaktionen im Körper vorhanden, steigen jedoch typischerweise in deren Verlauf an, während die folgenden, ebenfalls zu den Akut-Phasen-Proteinen zählenden Plasmaeiweiße normalerweise im Körper abwesend sind: C-reaktives-Protein, die Schwangerschaftsproteine SP 2, SP 3 und PAG sowie $alpha_2$-HS-Glykoprotein (3).

Dieser heterogenen Gruppe von Proteinen mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften und verschiedenen biologischen Funktionen sind der Syntheseort in der Leberzelle und der hohe Anteil von Glykogen gemeinsam.

Zwei der wichtigsten Akut-Phasen-Proteine sind das Haptoglobin (Hp) und das C-reaktive-Protein (CRP). Aus den vorhergehenden Ausführungen kann man entnehmen, daß Haptoglobin auch im Normalfall im Serum in deutlich meßbaren Konzentrationen nachweisbar ist, während das CRP im Serum im Regelfall überhaupt nicht oder nur in Spuren aufgefunden wird.

Haptoglobin wandert in der elektrophoretischen Auftrennung des Serums in der Fraktion der $alpha_2$-Globuline. Der Begriff Haptoglobin steht für eine Vielzahl physikochemisch unterschiedlicher Moleküle mit gemeinsamer Grundstruktur. Diese besteht nach ALLISON (1) aus je zwei identischen schweren (beta) und zwei ebenfalls identischen leichten (alpha) Polypeptidketten.

Von beiden Kettenarten existieren mehrere genetische Variationen, wodurch sich eine große Anzahl denkbarer Kombinationen von Einzelketten ergibt. Weiterhin bestehen einige Haptoglobintypen aus Polymeren dieser Grundstruktur. Im menschlichen Serum oder Plasma sind jedoch bis heute nur drei dieser Haptoglobintypen von klinischer Bedeutung, wenn man von den Möglichkeiten absieht, die der Polymorphismus auf dem Gebiet der Genetik bietet. Diese drei Typen bezeichnet man mit Hp 1 - 1, Hp 2 - 2 und Hp 2 - 1. Das Molekulargewicht beträgt bei Hp 1 - 1 100.000 Dalton, bei Hp 2 - 1 200.000 Dalton und beim Typ Hp 2 - 2 ungefähr 400.000 Dalton (4).

Haptoglobin hat eine wichtige biologische Funktion bei der Beseitigung des bei der Hämolyse freiwerdenden Hämoglobins. Laut HITZIG (3) bindet Haptoglobin sich äquimolar an den Globin-Anteil des Hämoglobins, dessen Verlust durch die renale Ultrafiltration dadurch zum überwiegenden Teil verhindert wird (Molekulargewicht des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes (= 155.000 Dal-

ton oder ein ganzzahliges Vielfaches davon). Der Hb-Hp-Komplex verschwindet in kurzer Zeit in der Leber, wodurch der Hp-Serumspiegel rasch absinkt. Beim anschließenden Abbau des Komplexes in der Leber wird Haptoglobin irreversibel abgebaut, so daß der Serumspiegel erst durch Neusynthese wieder in den Normbereich zurückkehrt.

Die Bedeutung des Haptoglobins im Rahmen der Akutphase entzündlicher Prozesse ist heute nicht bis ins Letzte bekannt. Nach HITZIG (3) soll es Proteasen (besonders Kathepsin) hemmen und antivirale Wirkung besitzen.

Der genetische Polymorphismus des Haptoglobins, der neben den drei genannten Haupttypen noch eine Vielzahl von Subtypen umfaßt, eröffnet der genetischen Forschung wie deren Anwendung z. B. auf forensischem Gebiet (Vaterschaftsdiagnose) vielfältige Möglichkeiten.

Der Serumspiegel des Haptoglobins unterliegt vielerlei physiologischen und pathologischen Schwankungen. PUTNAM (5) nennt als physiologische Zustände mit Anhaptoglobinämie das Neugeborenenalter bis zu drei Monaten und einen genetischen Typ HpO, dessen Träger kaum meßbare Haptoglobinwerte im Serum aufweisen.

Unter die krankhaften Zustände mit niedrigen Haptoglobinspiegeln zählt PUTNAM schwere Lebererkrankungen, vor allem ernste chronische hepatozelluläre Läsionen, sowie alle Vorgänge, die mit hämolytischen Krisen einhergehen wie z. B. Transfusionszwischenfälle, Autoimmunhämolyse und erworbene hämolytische Anämien. Dagegen berichtet der Autor über eine Erhöhung des Haptoglobinspiegels bei akuten Infektionen, chronischen Infekten wie Tuberkulose,

bei multipler Sklerose, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Traumen, chirurgischen Eingriffen und bei malignen Erkrankungen. Unter den Nierenerkrankungen kann vor allem das nephrotische Syndrom gelegentlich zu einem starken Anstieg des Serumspiegels führen.

Das C-reaktive-Protein (CRP) wurde ursprünglich als Antikörper gegen die somatische C-Substanz von Pneumokokken betrachtet (3), erwies sich später aber als unspezifisch, so daß es unter die Akut-Phasen-Proteine gerechnet werden kann. In der Immunelektrophorese konnte man drei Typen nachweisen, die elektrophoretisch der alpha$_2$-Fraktion angehören. Das Molekulargewicht beträgt zwischen 135.000 und 140.000 Dalton (3).

Das C-reaktive-Protein ist im Normalserum nicht oder nur in Spuren vorhanden, steigt aber im Verlauf der Akutphasenreaktion schon 12 - 24 Stunden nach einer Schädigung rasch an, erreicht am zweiten Tag seine maximale Serumkonzentration und ist am zehnten Tag wieder unter die Nachweisgrenze abgefallen (3). Es gilt heute als wichtiges Agens zur Stimulation der Phagozyten.

Diese beiden Akut-Phasen-Proteine sind wegen ihrer wichtigen biologischen Funktion und ihrer diagnostischen Wertigkeit von hohem Interesse in der Beurteilung und Verlaufskontrolle nephrologischer Erkrankungen. Die vorliegende Arbeit untersuchte bei Normalpersonen und akut und chronisch nierenkranker Patienten sowohl die diagnostische Relevanz des Haptoglobins und des C-reaktiven Proteins, als auch deren Nutzen im Rahmen der Überwachung des Therapieerfolges.

2.0 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTEN

2.1.1 Normalpersonen

Zur Bestimmung der Normalwerte und des Varianzbereiches ($\pm$ 2 s.d.) wurden bei je 100 Frauen und Männern im Alter zwischen 17 und 42,3 Jahren ($\bar{X}$ = 26,1 $\pm$ 7,2 Jahre) jeweils Haptoglobin, C-reaktives-Protein und der genetische Haptoglobin-Typ ermittelt.

Alle 200 Normalpersonen waren klinisch und laborchemisch gesund. Aus der Anamnese konnte ebenfalls bei keinem Probanden eine relevante unmittelbare Vorerkrankung eruiert werden. Soweit es sich durch Befragung und durch Plasmaproteindiagnostik entscheiden ließ, nahm auch keine der Probandinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung Antikonzeptiva ein.

2.1.2 Patienten mit nephrotischem Syndrom

Bei insgesamt 589 Patienten mit einer täglichen Proteinurie von über 5 g / 24 h - Urin wurde das Haptoglobin im Serum bestimmt. Das Alter der Patienten lag zwischen 8,4 und 62,3 Jahren. 196 waren weiblichen und 393 männlichen Geschlechts. Das Glomerulumfiltrat (GFR) lag zwischen 18,3 und 104 ml/min/1,73 m^2 gemessen als ^{51}Chrom-EDTA-Clearance. 181 der 589 Patienten hatten eine selektive Proteinurie (siehe 2.2.4) und die verbleibenden 408 eine unselektive Proteinurie. Die Proteinausscheidung im Urin schwankte zwischen 5,32 und 13,38 g/24 h-Urin. Bei allen Patienten zeigten sich die klassischen Veränderungen in der Serumelektrophorese mit Albuminabnahme, Anstieg von $alpha_2$- und beta-Glubulinen.

2.1.3 Patienten mit chronisch obstruktiver Pyelonephritis

210 Patienten mit diagnostisch gesicherter chronisch obstruktiver Pyelonephritis ohne klinische bzw. laborchemische Symptome bzw. Anzeichen eines akuten Schubes wurden in die Untersuchung aufgenommen. 152 Frauen und 58 Männer waren im Alter zwischen 13,8 und 68,4 Jahren.

2.1.4 Patienten mit akutem Schub einer chronisch obstruktiven Pyelonephritis

104 Patienten hatten einen diagnostisch gesicherten akuten Schub ihrer chronischen Pyelonephritis. Davon waren 72 Frauen und 32 Männer im Alter von 12,7 bis 66,5 Jahren. Die GFR lag zwischen 22,3 und 98,4 ml/min. Bei allen Patienten lag eindeutig Zeichen einer Symptomatischen Pyelonephritis vor.

2.1.5 Patienten mit Infektionen im ableitenden Urogenitaltrakt

72 Patienten - 52 Frauen und 20 Männer - im Alter von 16,4 bis 65,1 Jahren hatten einen Infekt im Bereich der ableitenden Harnwege, aber keinen klinisch-diagnostischen Hinweis für eine Pyelonephritis.

2.1.6 Patienten mit akuter Glomerulonephritis

10 Patienten - 7 Männer und drei Frauen - im Alter zwischen 13,8 und 24,6 Jahren hatten eine histologisch gesicherte akute Glomerulonephritis mit Komplementverbrauch und positiver Immunfluoreszenz, Hämaturie, Proteinurie und Hypertonie bzw. Ödemneigung. Eine Anurie lag in keinem Fall vor. Die GFR lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 46,3 und 97,1 ml/min/1,73 m^2.

2.1.7 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis

188 Patienten - 119 Männer und 69 Frauen - im Alter zwischen 16,3 und 62,5 Jahren mit bioptisch gesicherter chronischer Glomerulonephritis wurden in die Untersuchung mit aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen keine klinisch-laborchemischen Fakten vor, die eine akute Exazerbation der chronischen Glomerulonephritis angedeutet hätten. Die GFR lag zwischen 48,4 und 113 ml/min/1,73 m^2.

2.1.8 Patienten mit akutem Schub einer chronischen Glomerulonephritis

162 Patienten hatten einen klinisch-laborchemisch gesicherten akuten Schub der histologisch gesicherten chronischen Glomerulonephritis. An klinischen Zeichen waren nachweisbar: Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie, Komplementschwund (C3 und C5 + C3 PA), Kreatininanstieg, Ödemneigung. 98 der Patienten waren Männer und 70 Frauen im Alter zwischen 22,3 und 59,2 Jahren. Die GFR lag zwischen 19,2 und 62,8 ml/min/1,73 m^2.

2.1.9 Patienten mit akuter Niereninsuffizienz

140 der untersuchten Patienten hatten eine akute Niereninsuffizienz mit Oligo-Anurie. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten noch nicht dialysepflichtig. In das Kollektiv wurden nur Patienten mit einem prä- bzw. intrarenalen Nierenversagen aufgenommen. 94 der Patienten waren Männer und 46 Frauen im Alter zwischen 21,3 und 69,4 Jahren. Das Kreatinin lag zwischen 2,9 und 6,3 mg/dl.

2.1.9.1 Von den 140 Patienten hatten 48 eine ausgeprägte Hämolyse, deren Ursache meist in einer immunhämolytischen Erkrankung zu suchen war. In fünf Fällen lag ein Transfusionszwischenfall vor.

2.1.9.2 Bei 92 Patienten lag keine Hämolyse vor.

2.2 METHODEN

2.2.1 Einfache radiale Immundiffusion

Eine der heute am einfachsten durchzuführenden immunologischen Techniken zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen ist die einfache radiale Immundiffusion. Sie beruht auf Untersuchungen von MANCINI, CARBONARA und HEREMANS (18) im Jahre 1965.

Diese Methode beruht darauf, daß die in Lösung gegangenen Moleküle eines definierten Antigens (hier Plasmaproteins) auf eine runde ausgestanzte Stelle aufgetragen werden und von da aus radial in ein homogenes, gleichmäßig dickes, mit dem korrespondierenden Antikörper durchmischtes Agargel konstant eindiffundieren.

Dabei kommt es mittels Kontaktes von Antigen und entsprechendem spezifischem Antikörper zur Entstehung einer kreisförmigen (zylindrischen), unlöslichen Präzipitatzone, deren Kreisfläche (πr^2), einschließlich der der Auftragsfläche, der aufgetragenen Antigenmenge direkt proportional ist.

$$\pi r^2 = K \times Q_{Ag} + S$$

dabei bedeutet:

πr^2 = entstehende Kreisfläche einschließlich der Auftragsfläche

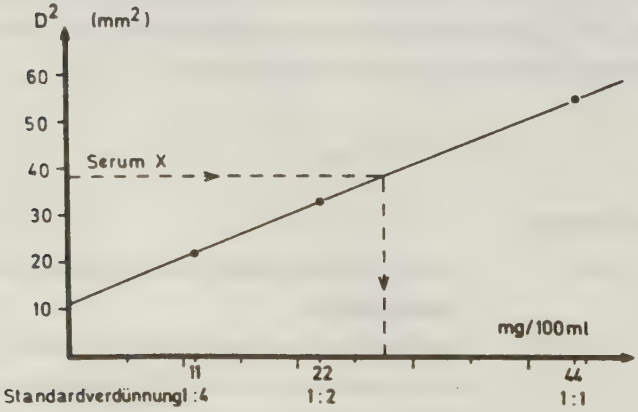
K = die Steigung K der entstehenden Geraden. Sie ist reziprok proportional der Antikörperkonzentration im Gel sowie dessen Schichtdicke

Q_{Ag} = Antigenkonzentration x Volumen der Antigenlösung

S = Schnittpunkt der entstehenden Geraden mit der Ordinate und stellt eine Funktion der Größe der Auftragsstelle dar.

Nach einer optimalen Diffusionszeit, die zwischen 8 und 72 Stunden beträgt, hat das eingebrachte Antigen alle vorhandenen spezifischen Antikörper im Bereich seiner Äquivalenzzone gebunden. Danach kommt es zu keiner weiteren Vergrößerung der Präzipitatkreisfläche mehr: dieses Phänomen heißt Endpunktdiffusion.

Ein weiteres Prinzip dieser Methode ist der unabdingbare Vergleich mit einem definierten Bezugssystem. Erst dadurch werden exakte quantitative Aussagen möglich. Mit Hilfe dieser sogenannten Standardseren kann man eine Bezugskurve erstellen, aus der sich bei bekannter Größe der entstehenden Präzipitatkreisfläche die Konzentrationen eines Antigens im untersuchten Serum X ergeben.



Darstellung einer Bezugskurve aus den Standardseren 1:4, 1:2 und 1:1 und den dazugehörenden Quadraten der Immunpräzipitatdurchmesser (D^2) BECKER (6).

Untersuchungen von BECKER (6) führten zu einer weiteren Verfeinerung dieser Methode. Heute stehen handelsübliche Fertigplatten zur Haptoglobin- und CRP-Bestimmung mit den entsprechenden Standardseren und Qualitätskontrollen zur Verfügung, die die quantitative Plasmaproteinbestimmung bedeutend erleichtern.

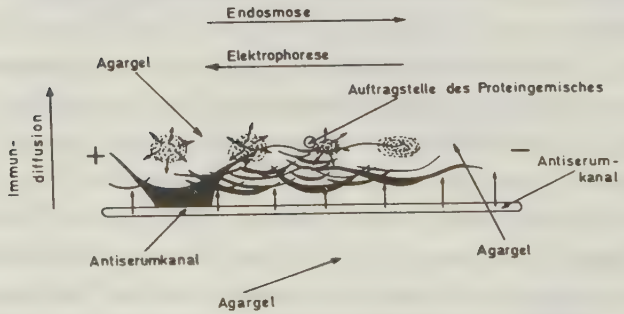
Für das CRP muß allerdings die Einschränkung in Kauf genommen werden, daß die Nachweisgenauigkeit dieser Methode unterhalb einer Antigenkonzentration von 1,0 mg/dl nachläßt. Bei Antigenkonzentrationen unter 0,1 mg/dl werden keine reproduzierbaren Ergebnisse mehr erzielt, es sei denn, man reichert die Antigenkonzentration an.

2.2.2 Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS (7)

Die Methode der Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS (7) besteht in einer Kombination von elektrischer Trennung eines Proteingemisches (Plasma, Urin etc.) oder eines einzelnen Antigens in einem alkalisch gepufferten Agargel mit nachfolgender Immundiffusion der vorher aufgetrennten Komponenten gegen einen parallel zur elektrischen Trennrichtung aufgetragenen, spezifischen, polyvalenten oder monovalenten Antikörper. Dabei wird das Prinzip der zweidimensionalen Doppelimmundiffusion angewandt. Auftrennung und nachfolgende Immundiffusion spielen sich unmittelbar nacheinander im gleichen Medium (hier Agargel) ab. Der Kontakt von Antigen und Antikörper führt zur Ausbildung von Präzipitaten in Form von Bögen bzw. Linien. Bei dieser Methode der Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS erhält man nur qualitative bzw. semiquantitative Ergebnisse der

untersuchten Plasmaproteine. Sie ist aber unbedingt notwendig in der Diagnostik von Gammopathien und zur exakten Quantifizierung des Haptoglobins, da nur auf diese Art die genetischen Typen 1 - 1, 2 - 2 und 2 - 1 ermittelt werden können. Das zunächst quantitativ ermittelte Ergebnis muß dann je nach genetischem Typ mit dem Faktor 0,6, 1,3 bzw. 1,5, bezogen auf das Proteinstandardserum B der Behringwerke/Marburg, multipliziert werden.
Das Haptoglobin zeichnet sich in der Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS durch drei typische Bilder aus:

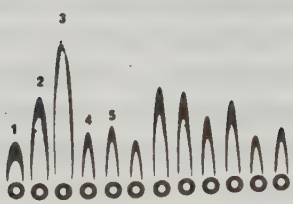
Hp 1 - 1:	elektrophoretisch relativ rasch wandernd (alpha$_1$ - alpha$_2$ Bereich) mit einfachem Präzipitatbogen.
Hp 2 - 2:	langsam wandernd (ß$_1$-Bereich) mit einfachem Präzipitatbogen.
Hp 2 - 1:	Zwischentyp (zwischen alpha$_1$- und ß$_1$-Bereich) meist doppelbogig.



Prinzip der Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS (7) modifiziert nach HEREMANS (8).

2.2.3 Elektroimmundiffusion nach LAURELL (9) oder die sogenannte "Raketen-Technik"

Hierbei handelt es sich um eine Abwandlung der Immunelektrophorese. Die Abwandlung besteht in der zusätzlichen Ausnutzung der elektrischen Wanderungsfähigkeit von Proteinen. Jedes Antigen (Plasmaprotein) hinterläßt bei seiner zur Anode gerichteten Wanderung im Agarosegel ein langgezogenes Immunpräzipitat ("Rakete"), falls in das Gel ein monospezifischer Antikörper in homogener Verteilung eingearbeitet ist. Hierbei ist nun die Länge des Präzipitates proportional zur Antigenkonzentration, falls das Antigen in einem definierten Lösungsvolumen aufgetragen wird. Die Raketentechnik kann bei der quantitativen Bestimmung aller Proteine zur Anwendung kommen, deren elektrische Beweglichkeit sich von derjenigen der im Agarosegel homogen verteilten Antikörper unterscheidet. Zur genauen Quantifizierung verwendet man wie bei der einfachen radialen Immundiffusion eine Standardkurve. Die Mobilität der humanen Immunglobuline im elektrischen Feld kann durch Carbamylieren so verändert werden, daß bei pH 8,6 diese ausschließlich anodisch wandern. Zur vollständigen Ausbildung der Präzipitate werden je nach Antigen- bzw. Antikörperkonzentration und Wanderungsgeschwindigkeit 2 - 4 Stunden benötigt. Der Vorteil dieser immunologischen Methode liegt in der Möglichkeit der schnellen Quantifizierung vieler Proben.



Beispiel einer "Raketen"-Technik, 1, 2 und 3 sind Standardverdünnungen (1:4, 1:2 und 1:1) eines bekannten Antigens, 4 und 5 etc. sind unbekannte Proben.

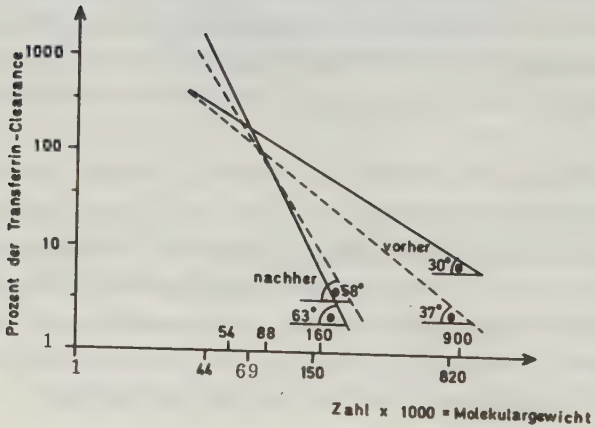
2.2.4 Selektivitätsbeurteilung einer Proteinurie

Da schon beim Gesunden geringe Eiweißmengen täglich mit dem Urin ausgeschieden werden, muß ein Parameter gesucht werden, der die Abgrenzung zum Pathologischen erleichtert. Allgemein bezeichnet man mit Proteinurie den Zustand, daß mehr als 200 mg Protein/24 h im Urin ausgeschieden werden (5).

Zur weiteren Differenzierung der Proteinurie benutzt man den Begriff der Selektivität (10), der die Abhängigkeit der täglichen Urinausscheidung eines Proteins von dessen Molekulargewicht beinhaltet. Da die renale Elimination eines Plasmaproteins aber auch in hohem Maße von seiner Plasmakonzentration beeinflußt

wird, wurde von CAMERON (11) zur Selektivitätsbeurteilung der Proteinurie die Berechnung der Clearance einzelner Proteine vorgeschlagen. Dabei bestimmt man die Clearance einiger Proteine mit verschiedenen Molekulargewichten und setzt diese in Beziehung zur Clearance von Transferrin, wobei man als relative Clearance eines Proteins den Quotienten aus der Clearance dieses Proteins dividiert durch die Clearance von Transferrin bezeichnet. Trägt man die relative Clearance verschiedener Proteine als Funktion des Molekulargewichtes dieser Proteine im doppelogarithmischen Maßstab graphisch auf, so ergeben sich Geraden, deren Neigungswinkel Ausdruck der Selektivität sind.

Bei allen von uns untersuchten Patienten mit einem nephrotischen Syndrom wurde von uns die Selektivität nach dieser Methode ermittelt. Dabei wurde die Clearance folgender Proteine ermittelt und zu der von Transferrin in Beziehung gesetzt: saures $alpha_1$-Glykoprotein (MG 44.000), $alpha_1$-Antitrypsin (54.000), Albumin (66.700), Transferrin (88.000) IgG (150.000), IgA (160.000), $alpha_2$-Makroglobulin (820.000) und IgM (ca. 900.000).

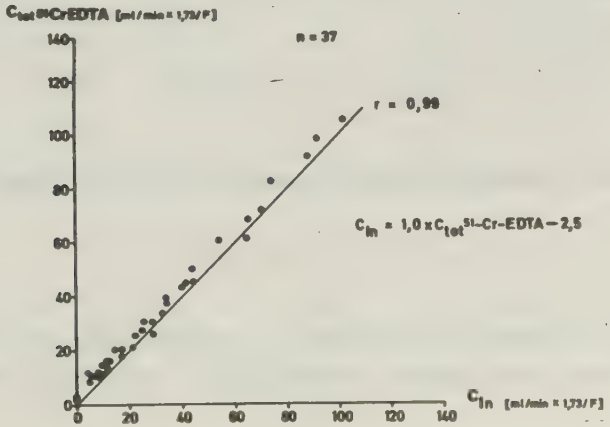


Proteinclearance-Untersuchungen in Prozent der Transferrin-Clearance bei zwei Patienten mit nephrotischem Syndrom und histologisch gesicherter membranoproliferativer Glomerulonephritis vor und nach einer Steroidtherapie. Vorher unselektive Proteinurie mit flach verlaufender Korrelation; nachher selektive Proteinurie.

2.2.5 Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Da die Standardtechnik zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates, die Inulin-Clearance, eine für Patienten und Untersucher unangenehme bzw. aufwendige Untersuchungstechnik (Dauerinfusion eines Reagens unter "steady state", Blasenkatheter, Blasenspülung und hoher Laboraufwand) und eine chemisch anspruchsvolle Analytik erfordert, wurde in der vorliegenden Arbeit die ^{51}Chrom-EDTA-Totalclearance (C^{51}Cr-EDTA) vorgezogen. Sie stimmt über den gesamten Filtratbereich der Niere sehr genau mit der Inulin-Clearance überein (4).

Der Vorteil dieser Methode liegt in der Anwendbarkeit des sogenannten Slope-Verfahrens. Dieses besteht unter Verzicht auf quantitative Harnsammlung aus der alleinigen Bestimmung des Abfalls der ^{51}Chrom-EDTA-Konzentration im Plasma, was für Patient und Arzt eine deutliche Erleichterung darstellt. Nach Messungen von GARNETT (12), TRUNINGER (13) und CHANTLER (14) spiegelt dieses Verfahren die GFR ausreichend wider.



Korrelation zwischen 51-Chrom-EDTA-Totalclearance (single-shot-Verfahren) und Inulin-Clearance (steady state Methode) bei 37 Patienten (nach KULT (4)).

2.3 STATISTIK

Der Mittelwert einer beobachteten Reihe stellt einen Annäherungswert dar. Er ergibt sich nach dem GAUSS'schen Axiom aus:

$$M = \frac{\Sigma\ a}{n}$$

wobei M den Mittelwert, Σ a die Summe der Einzelbeobachtungen und n die Zahl der Beobachtungen bedeutet.

Bezeichnet man mit d die Abweichung der Einzelbeobachtung vom Mittelwert M der Versuchsreihe, so errechnet sich der mittlere Fehler σ ($\pm$ s.d.) der Reihe wie folgt:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\Sigma\ (d^2)}{n - 1}}$$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes M ($\pm$ S.E.M.) beträgt nun:

$$\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Das wahrscheinliche Ergebnis der Versuchsreihe ist dann:

$$W = M \pm \sigma_M$$

Zur Untersuchung der Signifikanz eines gefundenen Unterschieds zweier Versuchsreihen benutzten wir die "STUDENT-TABELLEN"

(Dokumenta GEIGY, 1969). Dabei muß zunächst die Hilfsgröße "t" errechnet werden.

$$t = \frac{\left| M_1 - M_2 \right|}{\left| \sqrt{\sigma^2_{M_1} + \sigma^2_{M_2}} \right|}$$

Hat man so die Hilfsgröße t gefunden, kann man aus der Tabelle die Fehlerwahrscheinlichkeit p entnehmen und aus dieser auf ein Vorliegen oder Fehlen der Signifikanz S schließen. Die Unterschiedlichkeit zweier Mittelwerte ganzer Reihen wird dann als signifikant bewiesen angenommen, wenn die vorgegebene Restirrtumswahrscheinlichkeit p = 0,05 gleichbedeutend 5 % erreicht oder unterschritten wird.

2.4 VERWENDETE REAGENTIEN

Haptoglobin wurde entweder auf M-Partigen-Immundiffusionsplatten der Fa. BEHRINGWERKE AG Marburg/Lahn unter Zuhilfenahme der Kontroll- und Standardseren des gleichen Herstellers oder in der Elektroimmundiffusion nach LAURELL unter Benutzung von Antikörpern, Standardseren, Kontrollseren und Agarose ebenfalls der BEHRINGWERKE AG bestimmt.

Für die Ermittlung des genetischen Haptoglobin-Typs wurde der monospezifische Haptoglobin-Antikörper der BEHRINGWERKE AG in der Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS verwendet.

Die Messung des C-reaktiven-Proteins erfolgte auf sogenannten LC-Partigen-Immundiffusionsplatten ("Low Concentration") der BEHRINGWERKE AG, Marburg/Lahn. Zur Standardisierung wurde ein CRP-Standardserum des gleichen Herstellers benutzt.

Für die Selektivitätsbeurteilung der Proteinurie wurden ebenfalls LC-Partigen- bzw. M-Partigen-Immundiffusionsplatten bzw. monospezifische Antikörper bei der Bestimmung der Proteinkonzentrationen in Plasma und Urin eingesetzt.

Bei allen Untersuchungen wurde gleichzeitig ein eigener innerer Standard aus 100 Seren, der aus 100 gesunden Spendern gepoolt wurde (Eigenherstellung), mitgeführt.

Um die Genauigkeit der Methode zu steigern, wurde nur mit einer geeichten Präzisionsmikroliterspritze der Fa. GLENKO (Vertrieb: SERVA 6900 Heidelberg) in den Größen 5, 10 und 20 µl einpipettiert.

3.0 ERGEBNISSE

Bei 200 Normalpersonen fanden wir unter Berücksichtigung des genetischen Types der Einzelpersonen eine mittlere Serumkonzentration für Haptoglobin von 197 mg/dl. Der Normbereich lag zwischen 130 und 263 mg/dl (siehe Tabelle 1). Für die einzelnen genetischen Typen ergaben sich völlig unterschiedliche Mittelwerte und Normbereiche:

Hp 1 - 1 Mittelwert 170 mg/dl und Normbereich 117 - 223 mg/dl
Hp 2 - 1 " 229 mg/dl und " 192 - 265 mg/dl
und für
Hp 2 - 2 " 192 mg/dl und " 117 - 267 mg/dl

Dabei zeigte sich folgende prozentuale Verteilung der genetischen Typen untereinander:

Hp 1 - 1 = 11 % der untersuchten Patienten
Hp 2 - 1 = 57 % der untersuchten Patienten
Hp 2 - 2 = 32 % der untersuchten Patienten

Wir fanden diese Verteilung nicht nur bei den Normalpersonen, sondern auch innerhalb der einzelnen Patientenkollektive.

Für das CRP fanden wir einen Mittelwert bei Normalpersonen von 0,48 mg/dl. Bei insgesamt 12 der 200 Normalpersonen fanden wir trotz Anreicherung des Antigens keine meßbare Konzentration des CRP im Serum. Der höchste gemessene Wert lag bei den 188 positiven Untersuchungen bei Normalpersonen bei 0,86 mg/dl. Dieser Befund entspricht denen der Literatur.

Bei den 589 Patienten mit nephrotischem Syndrom fanden wir in der Selektivitätsbeurteilung der Proteinurie 408 unselektive und 181 selektive Proteinausscheidungen im Urin.

Gleichgültig, ob eine selektive oder unselektive Proteinurie vorliegt, ist die Serumhaptoglobinkonzentration bei den Patienten mit dem Hp-Typ 1 - 1 stets unter die Norm erniedrigt, während bei selektiver Proteinurie die Typen Hp 2 - 1 und 2 - 2 pathologisch erhöhte Werte aufweisen (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1). Dabei sind die Werte bei den Patienten mit selektiver Proteinurie signifikant höher als bei der Gruppe mit unselektiver Proteinurie.

Tabelle 3 veranschaulicht ebenso wie Abbildung 2 das Verhalten des Serumhaptoglobinspiegels, bezogen auf den einzelnen spezifischen Gen-Typ bei verschiedenen nephrologischen Erkrankungen. Wir fanden dabei keinen Unterschied von klinisch relevanter Bedeutung, ob ein akutes Krankheitsbild, ein chronisches oder ein akuter Schub eines chronischen Organleidens vorlag. Die höchsten Mittelwerte fanden wir bei Patienten mit akuter Glomerulonephritis mit 294 $\pm$ 37,2 mg/dl und bei Patienten mit akutem Schub einer chronischen Glomerulonephritis mit 283 $\pm$ 47,1 mg/dl. Bei allen Patienten mit akutem Nierenversagen fanden wir normale bis erniedrigte Serumhaptoglobinwerte. Patienten mit hämolytisch-urämischem Syndrom und akutem Nierenversagen zeigten signifikant erniedrigte Serumhaptoglobinspiegel. Bei 3 Patienten war das Serumhaptoglobin unter die Nachweisbarkeitsgrenze abgefallen.

Patienten mit entzündlichen Erkrankungen im Bereich der Nieren bzw. der ableitenden Harnwege zeigten jeweils zwar signifikant, aber geringfügig erhöhte Serumhaptoglobinspiegel.

Deutlichere Unterschiede ergaben hingegen die CRP-Untersuchungen bei Patienten mit nephrologischen Erkrankungen, wie Abbildung 3 und Tabelle 4 verdeutlichen. Chronische Erkrankungen ohne Aktivitätszeichen bzw. mit symptomlosen Verläufen wie die chronische obstruktive Pyelonephritis oder die Glomerulonephritis im chronischen Stadium zeigten im Mittel mit einem CRP-Serumspiegel

von 2,24 ± 1,62 mg/dl und 4,72 ± 2,41 mg/dl deutlich über die Norm erhöhte Werte

Die höchsten pathologischen Werte wurden in unserer Untersuchung bei Patienten mit akuter Glomerulonephritis mit einem Mittelwert von 18,9 ± 4,2 mg/dl beobachtet. Dabei fanden wir bei einer Patientin mit akuter Poststreptokokkenglomerulonephritis über drei Tage extreme Erhöhungen bis 42,3 mg/dl.

Eine akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Pyelonephritis bzw. chronischen Glomerulonephritis wird im Kollektiv mit einem deutlichen Anstieg des CRP-Spiegels im Serum im Mittel auf 16,2 ± 5,2 mg/dl bzw. 14,9 ± 3,9 mg/dl reflektiert. Dabei ergibt sich zwischen den beiden Krankheitsbildern kein signifikanter Unterschied bei der Höhe des Anstieges im Serum.

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen fanden wir stets deutlich erhöhte CRP-Serumspiegel. Ein deutlicher Hinweis findet sich aber, daß in Abhängigkeit der Grundkrankheit und der Schwere des Krankheitsbildes der CRP-Spiegel in der Quantität unterschiedlich ansteigen kann. So fanden wir bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Hämolyse fast doppelt so hohe Mittelwerte wie bei den Patienten ohne Hämolyse. Er lag einmal im Mittel bei 14,7 ± 5,1 mg/dl und zum anderen bei 8,1 ± 4,2 mg/dl.

Entzündungen im ableitenden Urogenitaltrakt führen quantitativ mit 6,2 ± 2,4 mg/dl im Mittel nicht zu einem ähnlich drastischen CRP-Serumspiegelanstieg wie die entzündlichen Erkrankungen eines parenchymatösen Organs wie der Niere.

Die CRP-Bestimmung als Langzeitbeobachtung bei Patienten mit akutem Schub einer symptomatischen, obstruktiven Pyelonephritis zeigte (siehe Abb. 4) eine deutliche Abhängigkeit des Serumspiegels

von der qualitativen und quantitativen Effektivität eines Antibiotikums. So kann bei ausreichender Dosierung, aber ungenügender Wirksamkeit ein konstant hoher CRP-Serumspiegel gemessen werden. Desweiteren kann aber auch bei nicht ausreichender Effektivität eines Antibiotikums zunächst ein CRP-Abfall im Serum beobachtet werden, dem aber anschließend ein erneuter Anstieg folgt.

4.0 DISKUSSION

Da die Blutsenkung (BSG) zwar der am einfachsten zu bestimmende Parameter für die humorale Entzündungsaktivität einer akuten bzw. chronischen Erkrankung ist, aber durch eine Reihe anderer Faktoren beeinflußt werden kann, wird für die humorale Aktivitätsdiagnose einer akuten bzw. chronischen Erkrankung auch die quantitative CRP-Bestimmung mittels einfacher radialer Immundiffusion in den letzten Jahren durchgeführt (15). Dabei scheint die CRP-Bestimmung am meisten mit dem klinischen Befund zu korrelieren (16). Daneben wird die akute Phase von Entzündungssyndromen von einem charakteristischen Anstieg des sauren $alpha_1$-Glykoproteins, des $alpha_1$-Antitrypsins und vor allem des Haptoglobins begleitet.

Andererseits kann der Haptoglobinanstieg aber auch unterbleiben, wie kürzlich gezeigt werden konnte (17). Auf den Erythrozytenmembranen wurden Rezeptoren für das FC-Stück des IGG nachgewiesen. Eine Adsorption von Immunkomplexen an Erythrozyten kann daher zur Komplementaktivierung und dann zur Hämolyse führen. Damit könnte der erniedrigte Haptoglobinspiegel während der akuten Hepatitis z.B. erklärt werden. Wenn im Rahmen von Untersuchungen über Erkrankungen, die durch Immunkomplexe hervorgerufen werden, die Serumproteine analysiert werden, wird häufig eine atypische Entzündungsreaktion aufgedeckt. Bei einer typischen Reaktion - wie z.B. nach einem Trauma - steigt der Spiegel einer großen Anzahl von Akutphasenproteinen an. Am größten ist der Anstieg aber meist des Haptoglobins, weniger groß der des sauren $alpha_1$-Glykoproteins und des $alpha_1$-Antitrypsins, am geringsten ist der Anstieg des C_3-Komplementfaktors. Bei Erkrankungen durch Immunkomplexe kann der Haptoglobinspiegel jedoch niedriger sein als der des sauren $alpha_1$-Glykoproteins oder sogar des $alpha_1$-

Antitrypsins. Die Immunkomplexe bewirken nämlich eine schwache Haemolyse, die Haptoglobin verbraucht und so die durch den Entzündungsprozeß gesteigerte Produktion wieder kompensiert. Deswegen erscheint es fraglich, ob das Akutphasenprotein Haptoglobin ein relevanter Parameter zur Beurteilung der Schwere eines Entzündungsprozesses in der klinischen Diagnostik sein kann. Dies bestätigten auch die in dieser Arbeit vorliegenden Befunde.

Wir konnten zwar nachweisen, daß im Rahmen akut und chronisch verlaufender nephrologischer Erkrankungen, wie z.B. akute Glomerulonephritis, akuter Schub einer chronischen Glomerulonephritis, chronisch obstruktive Pyelonephritis bzw. akuter Schub einer chronischen Pyelonephritis sowie akutes Nierenversagen und Entzündungen in den ableitenden Harnwegen das Haptoglobin signifikant ansteigt. Eine Differenzierungsmöglichkeit zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen konnte anhand der Haptoglobinkonzentrationsbestimmung im Serum statistisch nicht bewiesen werden. Lediglich die Patientengruppe mit akutem Nierenversagen kombiniert mit einem immunhaemolytischen Prozeß zeigte extrem niedrige Haptoglobinspiegel. Dies ist auf die bekannte biologische Funktion des Haptoglobins zurückzuführen, da ein Molekül Haptoglobin ein Molekül Haemoglobin bindet. Beim Abbau dieses Komplexes in der Leberzelle wird Haptoglobin selbst irreversibel umgebaut bzw. völlig katabolisiert. Dadurch kommt es im Verlaufe von haemolytischen Prozessen zu einem Überwiegen des Haptoglobinkatabolismus gegenüber der De-novo-Synthese.

Von großer Bedeutung scheint dagegen anhand unserer Beobachtungen die Haptoglobin-Bestimmung im Serum bei Patienten mit nephrotischem Syndrom und einer Proteinurie von mehr als 5 g pro 24-Stunden-Urin zu sein. Die Haptoglobinbestimmung bei diesem Patientengut ermöglicht zumindest semiquantitativ die Ab-

schätzung einer etwaigen Selektivität der Proteinurie. Bei selektiver Proteinurie zeigen nämlich die genetischen Haptoglobintypen 2 - 2 und 2 - 4 extrem erhöhte Haptoglobin-Serumspiegel, die signifikant höher liegen als in der Gruppe mit unselektiver Proteinurie. Dies ist anhand dieser Untersuchung bei ca. 89 % der zu untersuchenden Patienten möglich, da unsere Haptoglobin-Typenbestimmungen ergaben, daß 89 % der Patienten durch die genetischen Typen 2 - 2 und 2 - 4 repräsentiert werden. 11 % der Patienten wiesen den Typ 1 - 1 auf. Bei diesem genetischen Haptoglobintyp ist eine semiquantitative Beurteilung der Selektivität nicht möglich, da anhand unserer Befunde sowohl bei selektiver als auch unselektiver Proteinurie extrem erniedrigte Werte des Serumhaptoglobins gemessen werden.

Der Haptoglobintyp 1 - 1 weist ein Molekulargewicht von 100.000 auf. Deswegen wird wahrscheinlich bei selektiver und unselektiver Proteinurie ein überproportional hoher Anteil von Haptoglobin in den Urin abgegeben, so daß die Verluste die De-novo-Synthese übersteigen. Bei den beiden übrigen Typen mit den Molekulargewichten 200.000 bzw. 400.000 übersteigt die im Sinne einer Akutphasenreaktion erhöhte De-novo-Synthese die Verluste im Urin. Dabei kommt es bei selektiver Proteinurie (hauptsächlicher Verlust von Proteinen mit einem Molekulargewicht von $<$ 100.000 Dalton) zu deutlich geringeren Verlusten als bei Patienten mit unselektiver Proteinurie (Verlust von Molekülen bis zu einem Molekulargewicht von 1.000.000 Dalton). Pilotuntersuchungen unsererseits bestätigten diese Vermutung, da wir bei Patienten mit unselektiver Proteinurie im Urin um bis zu 10fach höhere Haptoglobinverluste messen konnten.

Aus den von uns erhobenen Befunden kann gefolgert werden, daß bei 89 % der Patienten mit nephrotischem Syndrom an Hand der

Serumhaptoglobinbestimmung eine semiquantitative Selektivitätsbeurteilung der vorliegenden Proteinurie vorgenommen werden könnte, da bei selektiver Proteinurie signifikant über der Norm erhöhte Haptoglobinspiegel gemessen werden, während bei unselektiver Proteinurie die Serumhaptoglobinspiegel im oberen Normbereich gefunden werden.

Das Serum-CRP kann aufgrund unserer Befunde als guter Überwachungsparameter des therapeutischen Erfolges bei Patienten mit akuter obstruktiver Pyelonephritis bzw. akutem Schub einer chronisch obstruktiven Pyelonephritis betrachtet werden. Bei Langzeitbeobachtungen konnten wir zeigen (Abb. 4), daß bei quantitativ und qualitativ ausreichender antibiotischer Therapie der Serum-CRP-Spiegel rasch in den Normbereich zurückkehrt, während bei unzureichender antibiotischer Behandlung der Serum-CRP-Spiegel konstant erhöht bleibt bzw. nach anfänglichem Abfall wieder drastisch ansteigen kann. Die quantitative CRP-Bestimmung erlaubt unseres Erachtens eine deutlichere Aussage im Rahmen der diagnostischen Beurteilung entzündlicher Prozesse als die BSG, da praktisch keine falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnisse zu verzeichnen waren, zumal die Bestimmung selbst als Kontrollparameter heute leicht durchführbar erscheint.

Gleichzeitig sollte noch darauf verwiesen werden, daß das CRP als "Akut-Phasen-Protein" bzw. in seiner biologischen Funktion als Phagozytose-stimulierendes Protein wesentlich rascher im Serum ansteigt und wieder abfällt als die BSG. Andererseits darf aber nicht übersehen werden, daß nahezu jeder Infekt einen Anstieg hervorrufen kann, der die Befundinterpretation nachhaltig erschweren kann. Trotz dieser wesentlichen Einschränkung sollten unseres Erachtens mehr Untersuchungen und Studien über das Verhalten des Serum-CRP bei akut entzündlichen Erkrankungen durchgeführt werden, um die klinisch-diagnostische Relevanz dieses Parameters besser beurteilen zu können.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

Die beiden "Akut-Phasen-Proteine" Haptoglobin (Hp) und C-reaktives-Protein (CRP) sind wegen ihrer biologischen Funktion und ihrer klinisch-diagnostischen Wertigkeit von hohem Interesse in der Beurteilung und Verlaufskontrolle nephrologischer Erkrankungen. Da bisher noch keine klinischen Untersuchungen mit einer eindeutigen Wertung der diagnostischen Relevanz beider Parameter für die nephrologische Diagnostik vorlag, befaßte sich die vorliegende Arbeit mit dieser Thematik. Dabei konnten folgende Aussagen erzielt werden:

1) Das Haptoglobin steigt bei allen akut entzündlichen nephrologischen Erkrankungen an, erlaubt aber nur wenige Differenzierungsmöglichkeiten zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern.
2) Bei 89 % der Patienten mit nephrotischem Syndrom kann durch eine Haptoglobinbestimmung im Serum unter Berücksichtigung des genetischen Haptoglobintyps eine semiquantitative Aussage über die Selektivität bzw. Unselektivität einer Proteinurie gemacht werden, da bei selektiver Proteinurie signifikant über die Norm erhöhte Haptoglobinspiegel gemessen werden, während bei unselektiver Proteinurie die Serumhaptoglobinspiegel im oberen Normbereich liegen.
3) Beim hämolytisch-urämischen Syndrom mit akuter kompletter Anurie bzw. akuter Niereninsuffizienz kann ein Absinken des Serumhaptoglobinspiegels bis zur Nachweisbarkeitsgrenze auftreten.
4) Das C-reaktive-Protein kann anhand unserer Beobachtungen als guter Überwachungsparameter des therapeutischen Erfolges bei Patienten mit akuter obstruktiver Pyelonephritis

bzw. akutem Schub einer chronisch obstruktiven Pyelonephritis betrachtet werden.

5) Das CRP reagiert nach unseren Erfahrungen wesentlich schneller sowohl im Anstieg als auch im Abfall des Serumspiegels als die BSG bei akut entzündlichen Erkrankungen im Bereich der Nieren und des Urogenitaltraktes.

6.0 TABELLEN UND ABBILDUNGEN

TABELLE 1: Normmittelwerte und Normbereich (± 2 s.d.) der Akutphasenproteine CRP und Haptoglobin im Serum

PROTEIN	Mittelwert ± s.d. mg/dl	Normbereich ($\bar{X}$ ± 2 s.d.) mg/dl	n =
Haptoglobin	197,1 ± 33,2	130,7 - 263,5	200
Haptoglobin+):			
Hp 1 - 1	170,2 ± 26,3	117,6 - 222,8	22
Hp 2 - 1	228,9 ± 36,1	192,8 - 265,0	64
Hp 2 - 2	192,3 ± 37,2	117,4 - 267,2	114
C-reaktives-Protein (CRP)	0,48 ± 0,19	< 0,86	200

+) Hp 1 - 1 = 11 % der untersuchten Normalpersonen
Hp 2 - 2 = 57 % der untersuchten Normalpersonen
Hp 2 - 1 = 32 % der untersuchten Normalpersonen

Tabelle 2: Verhalten des Serumhaptoglobins bei nephrotischem Syndrom (Proteinurie < 5,0 g/24 h)

Gen-Typ	n =	Hp - im Serum (mg/dl)	STATISTIK
Hp 1 - 1	20	75 ± 35	n.s.
Hp 2 - 2	103	391 ± 105	p < 0,01
Hp 2 - 1	58	311 ± 41	p < 0,01
Hp 1 - 1	40	61 ± 34	p < 0,01
Hp 2 - 2	236	274 ± 72	p < 0,02
Hp 2 - 1	132	240 ± 50	n.s.

Anmerkung: obere Gruppe stellen die Befunde bei "selektiver Proteinurie" dar, zweite Gruppe sind die Patienten mit "unselektiver bzw. hochunselektiver" Proteinurie.

Tabelle 3: Haptoglobin im Serum bei verschiedenen nephrologischen Erkrankungen

DIAGNOSE	n =	$\bar{X} \pm$ s.d. (mg/dl)	STATISTIK
Normalpersonen	200	197 ± 33,2	$p < 0,02$
akuter Schub einer COP+)	104	262 ± 44,2	$p < 0,01$
COP	210	232 ± 38,9	
akute Glomerulonephritis	10	294 ± 37,2	n.s.
akuter Schub einer CGN ++)	162	283 ± 47,1	
chronische Glomerulonephritis	188	223 ± 41,4	$p < 0,01$
ANV+++) ohne Hämolyse	92	192 ± 58,3	$p < 0,01$
ANV mit Hämolyse	48	58 ± 51,7	
Entzündungen im Urogenitaltrakt	72	244 ± 44,2	

+) = chronisch obstruktive Pyelonephritis

++) = chronische Glomerulonephritis

+++) = akutes Nierenversagen

Tabelle 4: C-reaktives Protein bei verschiedenen nephrologischen Erkrankungen

DIAGNOSE	n =	$\bar{X} \pm$ s.d. (mg/dl)	STATISTIK
Normalpersonen	200	< 0,86	$p < 0,01$
akuter Schub einer COP +)	104	16,2 ± 5,2	$p < 0,01$
COP	210	2,24 ± 1,62	$p < 0,01$
akute GN ++)	10	18,9 ± 4,2	
akuter Schub einer CGN +++)	162	14,9 ± 3,9	
chronische Glomerulonephritis	188	4,72 ± 2,41	$p < 0,01$
ANV ++++	140	10,3 ± 4,3	
Entzündungen im Urogenitaltrakt	72	6,2 ± 2,4	
ANV mit Hämolyse	48	14,7 ± 5,1	
ANV ohne Hämolyse	92	8,1 ± 4,2	

+) = chronisch obstruktive Pyelonephritis

++) = Glomerulonephritis

+++) = chronische Glomerulonephritis

++++) = akutes Nierenversagen

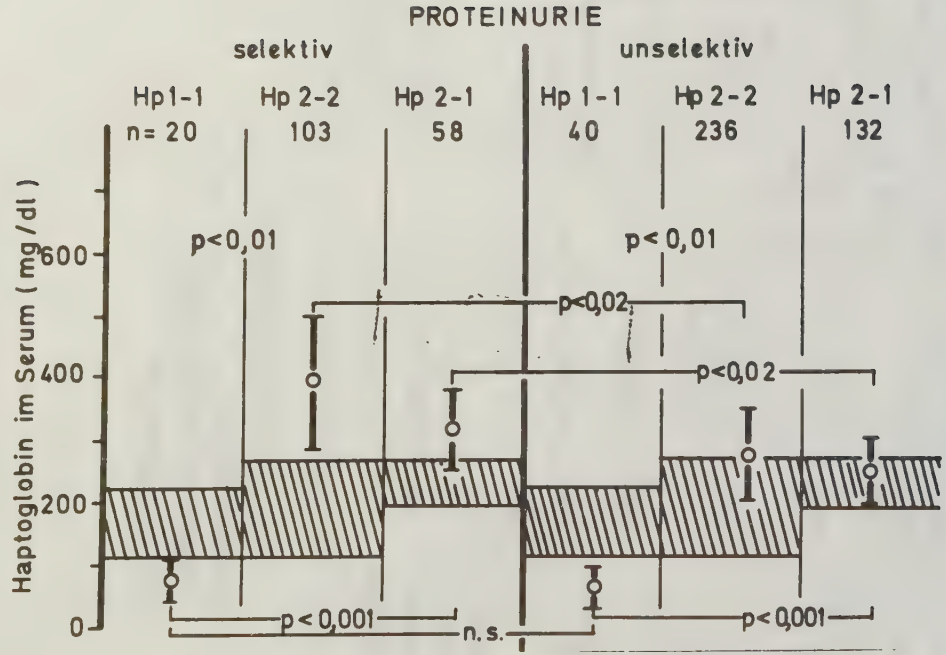


Abbildung 1: Verhalten des Haptoglobins im Serum nach Gen-Typen getrennt während eines nephrotischen Syndroms (< 5 g/24h-Urin) und "selektiver" bzw. "unselektiver" Proteinurie. Schraffiert dargestellt sind die Normbereiche.

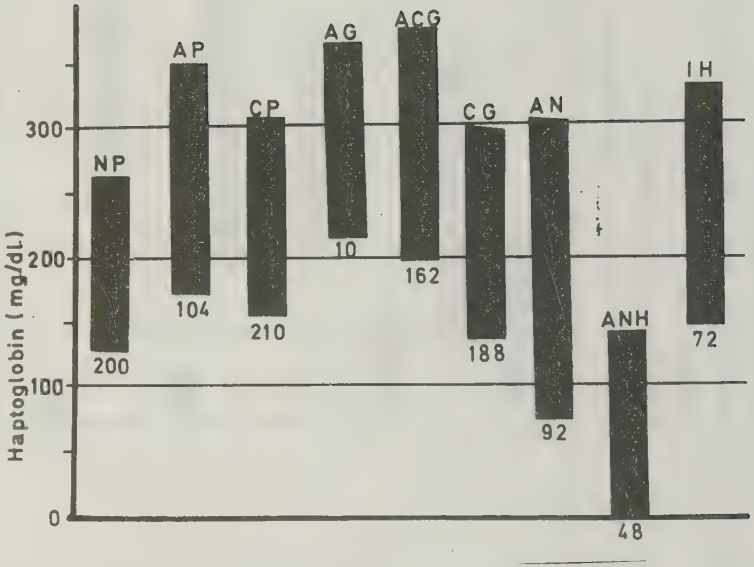


Abbildung 2: Verhalten des Serumhaptoglobins bei verschiedenen nephrologischen Erkrankungen. Erläuterung der Abkürzungen siehe Seite 38.

Erläuterung zur Abbildung 2:

N.P.	=	Normalpersonen
A.P.	=	akuter Schub einer chronisch obstruktiven Pyelonephritis
C.P.	=	chronisch obstruktive Pyelonephritis
A.G.	=	akute Glomerulonephritis
A.C.G.	=	akuter Schub einer chronischen Glomerulonephritis
C.G.	=	chronische Glomerulonephritis
A.N.	=	akutes Nierenversagen ohne Hämolyse
A.N.H.	=	akutes Nierenversagen mit Hämolyse
I.U.	=	Infektionen im Urogenitaltrakt

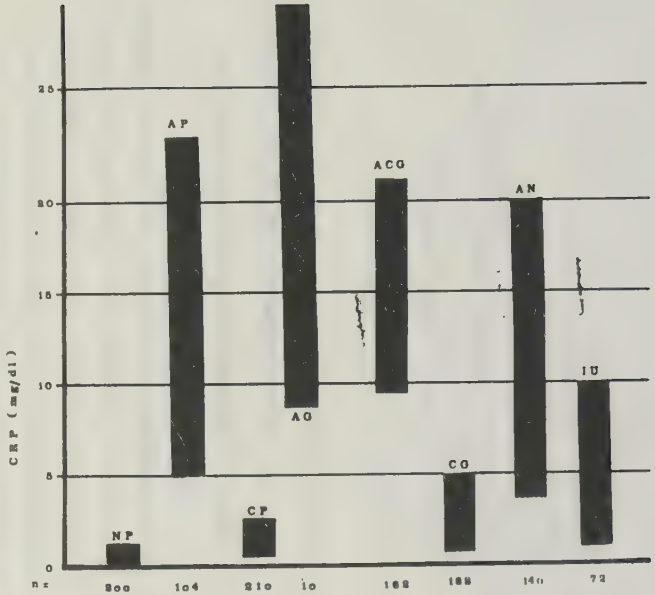
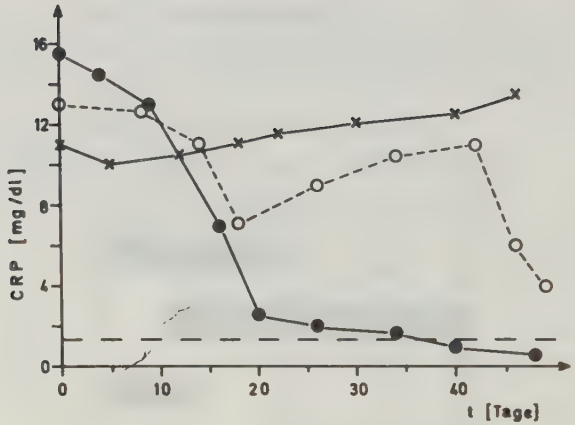


Abbildung 3: Verhalten des Serum-CRP-Spiegels bei verschiedenen nephrologischen Erkrankungen. Erklärung der Abkürzungen siehe Seite 38.

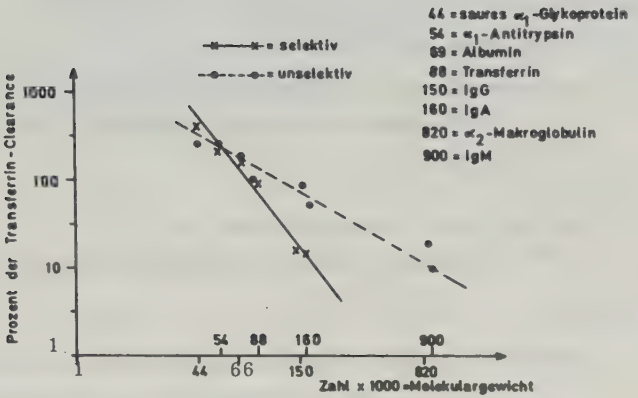


Zeichenerklärung: —●— ausreichende Antibiotika-Therapie

--o-- zu kurzdauernde Antibiotika-Therapie

—x— ungenügende Antibiotika-Therapie

Abbildung 4: Verlaufskontrolle des Serum-CRP-Spiegels bei drei Patienten mit klinisch akuter Pyelonephritis (akuter Schub einer chronisch obstruktiven und symptomatischen Pyelonephritis) unter ausreichender bzw. unterdosierter antibiotischer Therapie.



——— "minimal change" Glomerulonephritis

– – – "membranoproliferative" Glomerulonephritis

Abbildung 5: Clearance von 7 Plasmaproteinen mit unterschiedlichen Molekulargewichten in Prozent der Transferrinclearance bei histologisch gesicherter "minimal change" und "membranoproliferativer" Glomerulonephritis.

7.0 LITERATURVERZEICHNIS

1) ALLISON, A.C.: Strukture and function of plasma proteins. Plenum Press, London and New York Vol. I, p. 55 (1974)

2) De LANKER, G.P.: Molecular biology in medicine. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, Vol. II, p. 214 (1977)

3) HITZIG, W.H.: Plasmaproteine. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, S. 112 (1977)

4) KULT, J.: Bedeutung quantitativer Plasmaproteinbestimmung in Diagnostik und Therapie nephrologischer Erkrankungen. Habil.-Schrift, Würzburg, S. 60 (1975)

5) PUTNAM, F.W. The plasma proteins. Academic Press, New York - San Francisco Vol. I, p. 258 ff. (1977)

6) BECKER, W., SCHWICK, H.G., STÖRIKO, K.: Immunologic determination of proteins found in low concentrations in human serum. Clin. chem. 15, 649 (1969)

7) GRABAR, P., WILLIAMS, C.A.: Methode permettent l'etude conjuguee des proprietes electrophoretiques et immunochimiques d'un melange des proteines; application au serum sanguin. Biochim. biophys. Acta 10, 193 (1953)

8) HEREMANS, J.F.: Die Immunelektrophorese und ihre klinische Bedeutung.
Ergebn. inn. Med. Kinderhk. 20, 169 (1963)

9) LAURELL, C.B.: Quantitativ estimations of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies.
Analyt. Biochim. 15, 45 (1966)

10) BERGGARD, I.: Plasmaproteins in normal and pathological urine.
S Karger Verlag, Basel-New York p. 7 (1970)

11) CAMERON, J.S. BLANDFORD, G.: The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria.
Lancet II/242 (1966)

12) GARNETT, E.S., PARSONS, V., VEALL, N.: Measurements of glomerular filtration-rate in man using a ^{51}Cr-edetic-acid complex.
Lancet I/818 (1967)

13) TRUNINGER, B., DONATH, A., KAPPELER, M.: Simplified Clearance techniques.
Helv. med. Acta 34, 116 (1968)

14) CHANTLER, C., GARNETT, E.S., PARSONS, V., VEALL, N. Glomerular filtration rate measurement in man using ^{51}Cr-EDTA by single injection method.
Clin Sci. 37, 169 (1969)

15) OTT, V.R., SCHMIDT, K.: Die quantitative Bestimmung des C-reaktiven Proteins in der rheumatologischen Aktivitätsdiagnostik.
Z. Rheumaforsch. 31, 82 (1972)

16) WERNER, M., COHEN, G.: Changes in serum proteins in the immediate postoperative period. Clin. Sci. 36, 173 (1969)

17) MASSON, P.L.: Zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe. Laboratoriumsblätter 28, 89 (1978)

18) MANCINI, G., CARBONARA, A.O., HEREMANS, J.F.: Immunochemical quantitations of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2, 234 (1965)

LEBENSLAUF

Am 14.1.1954 wurde ich als Sohn des Geschäftsführers Alfons Braun und dessen Ehefrau Rita, geb. Schäffner in Lauda geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Beckstein.
Danach trat ich in das Matthias-Grünewald-Gymnasium und in das Erzbischöfliche Studienheim St. Michael in Tauberbischofsheim ein. Das Abitur legte ich dort im Juni 1972 ab.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Medizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg, wo ich am 21.3.1975 die Ärztliche Vorprüfung bestand.
Den klinischen Abschnitt meines Studiums schloß ich ebenfalls in Würzburg am 25.4.1979 mit dem 3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Vom 3.9.1979 an leiste ich bei der Bundeswehr meinen Wehrdienst als Stabsarzt ab.

Egbert Braun